

生物系の数理学 第9回

1 免疫とウイルスダイナミクスの数理モデル

細胞性免疫やウイルス感染のダイナミクスを考えるには、「宿主細胞（未感染細胞）」「感染細胞」「ウイルス粒子」などの区分を設定し、それぞれの増減を微分方程式で表すモデルがよく用いられる。モデル中では、未感染細胞を $X(t)$ 、感染細胞を $Y(t)$ 、遊離ウイルス粒子を $V(t)$ とし、それぞれに対応するパラメータとして $\lambda, \mu, \beta, a, k, u$ などを導入する。

1.1 状態変数とパラメータの定義

以下の変数を定義する。

$$\begin{cases} X(t) & : \text{未感染細胞 (uninfected cells) 数または濃度,} \\ Y(t) & : \text{感染細胞 (infected cells) 数または濃度,} \\ V(t) & : \text{ウイルス粒子 (virus particle, free virion) 数または濃度.} \end{cases}$$

パラメータは以下の通り。

- λ : 未感染細胞が作られる率（単位時間あたりの新規産生）。単位は [cells/time] など。
- μ : 未感染細胞の死亡（あるいは寿命の逆数）。 $-\mu X$ は単位時間あたりの X 減少率。
- β : 未感染細胞とウイルスが接触して感染が成立するための係数。
- a : 感染細胞の死亡率（あるいは寿命の逆数）。
- k : 1つの感染細胞から単位時間あたりに新たに作られるウイルス粒子数（バーストサイズ）。
- u : ウイルス粒子が分解・消失する率（クリアランス率）。

これらをまとめて「未感染細胞 X 、感染細胞 Y 、ウイルス V 」の3方程式でモデル化する。

1.2 モデル方程式の構築

1.2.1 未感染細胞 $X(t)$ の動態

1) 供給： λ : 単位時間あたり λ 個ずつ未感染細胞が生まれる。2) 死亡： $-\mu X$: 未感染細胞が寿命や死滅で減る。3) 感染への移行： $-\beta X V$: ウイルスと衝突することで感染細胞へ変化し、未感染細胞から消える。

よって、未感染細胞の微分方程式は

$$\frac{dX}{dt} = \lambda - \mu X - \beta X V.$$

1.2.2 感染細胞 $Y(t)$ の動態

1) 増加：ウイルスとの接触で未感染細胞が感染し、新たな感染細胞が $+\beta X V$ だけ増える。2) 死亡/破壊： $-a Y$ ：感染細胞は免疫系やウイルス増殖によって破壊される、あるいは寿命が短いなどで消失する。

よって、

$$\frac{dY}{dt} = \beta X V - a Y.$$

3.3 ウイルス $V(t)$ の動態

1) 産生：感染細胞 1 つあたり単位時間に k 個のウイルス粒子を放出するとし、感染細胞数 Y に応じて $+k Y$ 。2) 消失： $-u V$ ：ウイルス粒子が分解や免疫作用で取り除かれる率。

よって、

$$\frac{dV}{dt} = k Y - u V.$$

これら 3 つの方程式が**基本ウイルス感染モデル**と呼ばれるものである。

1.3 初期条件と平衡点

1.3.1 ウイルス侵入前

ウイルスがまだ存在しない ($V = 0$) ときは感染細胞も $Y = 0$ 。そのとき、 X は以下の簡単な上微分方程式に従って定常になる：

$$\frac{dX}{dt} = \lambda - \mu X.$$

よって平衡点 $X^* = \frac{\lambda}{\mu}$, $Y^* = 0$, $V^* = 0$ 。これは「ウイルスがない状態で未感染細胞数がバランスしている」状態である。

1.3.2 ウイルス侵入後の共存平衡

もし感染が成立し、ウイルスが増殖を続ける場合には、いずれも正の平衡点 (X^* , Y^* , V^*) が生じる可能性がある。これを見つけるためには、以下の連立方程式を満たす必要がある。

$$0 = \lambda - \mu X^* - \beta X^* V^*,$$

$$0 = \beta X^* V^* - a Y^*,$$

$$0 = k Y^* - u V^*.$$

上式を解いて (X^* , Y^* , V^*) を求める。具体的に展開してみると、例えば

$$0 = \lambda - \mu X^* - \beta X^* V^* \implies \lambda = \mu X^* + \beta X^* V^* = X^* (\mu + \beta V^*).$$

よって

$$X^* = \frac{\lambda}{\mu + \beta V^*}.$$

$$0 = \beta X^* V^* - a Y^* \implies Y^* = \frac{\beta X^* V^*}{a}.$$

$$0 = kY^* - uV^* \implies kY^* = uV^* \implies V^* = \frac{kY^*}{u}.$$

これらを順に代入すると、

$$Y^* = \frac{\beta X^*}{a} V^* = \frac{\beta X^*}{a} \cdot \frac{kY^*}{u}.$$

左辺と右辺の両方に Y^* が含まれるため、 $Y^* \neq 0$ と仮定すれば、整理して

$$1 = \frac{\beta X^*}{a} \cdot \frac{k}{u},$$

$$\frac{\beta k}{a u} X^* = 1 \implies X^* = \frac{a u}{\beta k}.$$

さらに $V^* = \frac{k}{u} Y^*$ と $Y^* = \frac{\beta X^*}{a} V^*$ を用いて V^* を解こうとすると、

$$Y^* = \frac{\beta \left(\frac{a u}{\beta k} \right)}{a} V^* = \frac{a u}{\beta k} \cdot \frac{\beta}{a} V^* = \frac{u}{k} V^*,$$

さらに、次の式も同時に用いる。

$$0 = \lambda - \mu \left(\frac{a u}{\beta k} \right) - \beta \left(\frac{a u}{\beta k} \right) V^*.$$

よって

$$\lambda = \mu \frac{a u}{\beta k} + \beta \frac{a u}{\beta k} V^* = \frac{a u}{\beta k} [\mu + \beta V^*].$$

したがって

$$\mu + \beta V^* = \frac{\lambda \beta k}{a u}.$$

そして

$$V^* = \frac{\frac{\lambda \beta k}{a u} - \mu}{\beta}$$

上記のようにして最終的に (X^*, Y^*, V^*) を求める。

1.4 基本再生産数 R_0

$R_0 = \frac{\beta k}{a u}$ が本モデルの基本再生産数と見なせる。その理由は

$$\underbrace{\beta}_{\text{感染率 } X \leftrightarrow V} \times \underbrace{\frac{k}{a}}_{\text{1 細胞あたりウイルス産生量 / 細胞生存時間}} \times \underbrace{\frac{1}{u}}_{\text{ウイルス寿命 (消失率の逆数)}}.$$

これが1以上かどうかで、ウイルスが宿主体内で繁殖し続ける（定常的に $V^* > 0$ ）か、消滅に向かう（ $V \rightarrow 0$ ）かが決まる。つまり、感染細胞1個が寿命中に産むウイルス量を $\frac{k}{a}$ とし、そのウイルスが寿命 $\frac{1}{u}$ の間に未感染細胞をどの程度感染できるか（接触率 β ）で総合的に見積もったものが R_0 である。

2 宿主-病原体モデルと毒性 (病原性) の進化

感染生物学の基本モデルでは、病原体 (寄生者) と宿主との動態を**単一株**で扱うシステムを考える。一方、現実には病原体 (ウイルス、細菌、寄生虫など) が**複数の株 (型)**を持ち、その毒性や感染力が株ごとに異なる場合がある。さらに株間競争や宿主間の伝播によって、病原体の毒性 (virulence) が進化することが知られている。

3 感染生物学の基本モデル (単一株) の再確認

3.1 モデル

未感染宿主数 x , 感染宿主数 y を考え、以下のような2次元系を考える：

$$\frac{dx}{dt} = r x - u x - \beta x y, \quad \frac{dy}{dt} = \beta x y - (u + \nu) y.$$

ここで

- r : 未感染宿主の増加率
- u : 宿主の自然死亡率
- ν : 感染による追加死亡 (超過死亡) = **毒性 (virulence)** に対応
- β : 感染力 (伝播速度定数)

3.2 基本再生産数 R_0

R_0 は

$$R_0 = \frac{\beta}{u + \nu}$$

と計算できる。すなわち「1人の感染者が完全感受性集団に導入されたとき、二次感染を何件起こすか」である。 $R_0 > 1$ なら感染が拡大し、 $R_0 < 1$ なら消滅。また、毒性 ν が上がると R_0 は下がる (高い毒性は宿主死亡を早め、伝播期間を短縮する)。